



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/40, 31/135, 31/505 // (A61K 31/135, 31:505)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/06160 (43) Date de publication internationale: 10 février 2000 (10.02.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01825 (22) Date de dépôt international: 26 juillet 1999 (26.07.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/09603 28 juillet 1998 (28.07.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): DEPOORTERE, Henri [BE/FR]; 5, résidence les Gravières, F-78720 Cernay la ville (FR). (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: TREATING DEPRESSION WITH A COMBINATION OF FLUOXETINE (PROZAC), PINDOLOL (VISKEN) AND BUSPIRONE (BUSPAR) (54) Titre: TRAITEMENT DE LA DEPRESSION AVEC UNE COMBINAISON DE FLUOXETINE (PROZAC), PINDOLOL (VISKEN) ET BUSPIRONE (BUSPAR) (57) Abstract The invention concerns pharmaceutical compositions containing a serotonin uptake inhibitor, a 5-HT _{1A} presynaptic antagonist and a 5-HT _{1A} agonist as combination product for simultaneous, separate or prolonged use for treating various forms of depression. (57) Abrégé Compositions pharmaceutiques contenant un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, un antagoniste présynaptique 5-HT _{1A} et un agoniste 5-HT _{1A} comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement des différentes formes de dépression.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

TRAITEMENT DE LA DEPRESSION AVEC UNE COMBINAISON DE FLUOXETINE (PROZAC),
PINDOLOL (VISKEN) ET BUSPIRONE (BUSPAR)

5 La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et un agoniste 5-HT_{1A}, ainsi que leur application en thérapeutique.

10 L'une des techniques actuelles de traitement de la dépression repose sur l'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique centrale par le biais d'une augmentation de la concentration de la sérotonine dans la fente synaptique. Cette augmentation de la concentration en sérotonine peut
15 être obtenue, notamment, par les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Plus spécifiquement, l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine entraîne l'accumulation de la sérotonine dans la
20 fente synaptique, mais aussi dans la région des corps cellulaires, où sont localisés les autorécepteurs somatodendritiques du type 5-HT_{1A}, qui contrôlent l'activité neuronale des cellules sérotoninergiques et en grande partie la libération de sérotonine. Les autorécepteurs
25 somatodendritiques, lorsqu'ils sont activés par une concentration élevée de sérotonine, diminuent la fréquence de décharge en sérotonine des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal. Puis, cet effet de diminution de fréquence de décharge s'estompe car les autorécepteurs somatodendritiques
30 du type 5-HT_{1A} se désensibilisent, permettant ainsi un rétablissement de la libération de sérotonine dans les régions postsynaptiques. La restauration des décharges des cellules sérotoninergiques apparaît après quelques semaines de traitement, coïncidant avec l'apparition des effets
35 cliniques (Blier P. et al., *J. Clin. Psychiatry*, 51, 14-20, 1990).

Un désavantage du traitement par les antidépresseurs en général (par exemple : les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine, et de la dopamine ; les

- inhibiteurs de la monoamine oxydase), réside dans l'apparition tardive de l'effet thérapeutique (délai moyen de 3 semaines). En outre, les doses d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine nécessaires pour observer un effet
- 5 thérapeutique sont telles qu'elles peuvent favoriser l'apparition de nausées, mal de tête, dysfonctionnement sexuel et en particulier l'altération de l'éjaculation, agitation, nervosité apparentée à l'acathésie, anorexie, insomnie etc. D'autre part, il existe des effets secondaires
- 10 communs aux différents types d'antidépresseurs parmi lesquels on peut citer l'hypomanie, le délire, l'abaissement du niveau de vigilance (sédation, somnolence), hypotension orthostatique et interactions médicamenteuses. Ces effets secondaires généraux et spécifiques aux IRS sont décrits dans
- 15 J. Baldessarini, "pharmacological basis of therapeutics". 9th Edition (1996), Goodman & Gilman's, Chapter 19, 431-455 et Michel Schoderet, "des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques", Pharmacologie, Edition Slatkine (1988).
- 20 Le lien entre la neurotransmission sérotoninergique et la régulation du sommeil paradoxal a été décrite dans Adrien J., *le sommeil normal et pathologique*, M. Billard. Masson, Paris, 27-38, 1994 et dans Stériade M. et al., *Brainstem control of wakefulness and sleep*, Steriade and Mc Carley, Plenum Press,
- 25 New York, 363-393, 1990. C'est ainsi que lors de l'état dépressif, dont le dysfonctionnement se traduit notamment par une baisse des neurotransmissions monoaminergiques, on observe une apparition précoce de la première phase de sommeil paradoxal, dont la durée a tendance à être prolongée.
- 30 D'autres troubles du sommeil surviennent chez le sujet dépressif tels que l'augmentation du nombre d'éveils et la réduction du temps de sommeil total : on observe une altération globale du sommeil (Reynolds III Ch.F. et al., *Sleep*, 10(3), 199-215, 1987 ; Kerkhofs M., *le sommeil normal et pathologique*, M. Billard. Masson, Paris, 487-506, 1994).
- 35 A l'inverse, il est connu que l'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique est responsable de l'inhibition du sommeil paradoxal. L'activité antidépressive d'un composé peut se refléter par son action sur le sommeil

paradoxal : augmentation du temps de latence d'apparition de la première phase du sommeil paradoxal et réduction de la durée totale de sommeil paradoxal. L'action sur le sommeil paradoxal d'un composé antidépresseur est un modèle reconnu, permettant d'apprécier l'efficacité thérapeutique d'un tel composé.

Il a été rapporté que le traitement par un antagoniste 5-HT_{1A} en association avec soit un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine soit un inhibiteur de la monoamine oxydase pouvait augmenter l'efficacité du traitement antidépressif chez les déprimés et raccourcir le délai d'apparition de l'effet antidépresseur (Artigas F. et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **51**, 248-251, 1994 ; Blier P. et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **15**, 217-222, 1995).

Un certain nombre d'études en double aveugle tendent à prouver une meilleure réponse antidépressante des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine tels que la fluoxétine et la paroxétine lorsqu'ils sont associés à du pindolol (Perez et al., *Lancet*, **349**, 1594-7, 1997 ; Thomas P. et al., *Effective disorders and antidepressants*, **P.1.121**, S173, 1997 ; Zanardi R. et al., *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **17(6)**, 446-450, 1997 ; Tome M.B. et al., *International Clinical Psychopharmacology*, **12**, 81-89, 1997).

A l'inverse d'autres études ont révélé que l'administration de pindolol en sus d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine tel que la fluoxétine ne conduisait pas à une augmentation de l'efficacité du traitement antidépresseur (Charney et al., *Am. J. Psychiatry*, **154**, 37-43, 1997, Berman R.M. et al., *Am. J. Psychiatry*, **154:1**, 37-43, 1997 ; Moreno F.A. et al., *J Clin Psychiatry*, **58:10**, 437439, 1997).

En tout état de cause, la demanderesse a pu constater, que l'association d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de pindolol ne permet pas, pour un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine donné, d'augmenter le temps de latence d'apparition de la première phase de sommeil paradoxal, ni de diminuer la durée totale de sommeil paradoxal, de manière suffisante. Elle ne permet pas non plus

de diminuer de façon conséquente la dose de l'inhibiteur, voire en antagoniste présynaptique 5-HT_{1A}, de sorte à diminuer les risques d'apparition des effets secondaires, tout en préservant une efficacité thérapeutique.

5

Un premier objet de l'invention consiste en une composition pharmaceutique comprenant au moins un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, dont l'efficacité thérapeutique est considérablement accrue par rapport aux compositions connues comprenant ce même IRS.

10

Un deuxième objet de l'invention consiste en une composition pharmaceutique comprenant au moins un IRS en une dose efficace réduite par rapport aux compositions connues comprenant ce même IRS.

15

Un troisième objet de l'invention consiste en une composition pharmaceutique comprenant au moins un IRS qui permet d'obtenir une augmentation très significative du temps de latence d'apparition de la première phase de sommeil paradoxal et une diminution de la durée totale de sommeil paradoxal, par rapport aux effets observés avec des compositions connues comprenant ce même IRS.

20

La présente invention a alors pour objet une composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et un agoniste 5-HT_{1A} comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement de la dépression.

30

On entend par "utilisation simultanée" l'administration des composés de la composition selon l'invention compris dans une seule et même forme pharmaceutique.

On entend par "utilisation séparée" :

35

- l'administration, en même temps, de deux des composés de la composition selon l'invention, compris dans une seule et même forme pharmaceutique et du composé de la composition restant, compris dans une forme pharmaceutique distincte ou,
- l'administration, en même temps, des trois composés de la

composition selon l'invention compris dans des formes pharmaceutiques distinctes.

On entend par "utilisation étalée dans le temps" :

- l'administration successive, d'une part, en même temps, de
5 deux des composés de la composition selon l'invention, compris dans des formes pharmaceutiques distinctes ou dans une seule et même forme pharmaceutique, et d'autre part, du composé de la composition selon l'invention restant, compris dans une forme pharmaceutique propre ou,
10 - l'administration successive des composés de la composition selon l'invention, compris chacun dans une forme pharmaceutique distincte.

Dans le cas de cette "utilisation étalée dans le temps", le
15 laps de temps écoulé entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et l'administration du dernier composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures.

- 20 D'une façon générale, la composition selon l'invention augmente considérablement l'efficacité du traitement de la dépression, pour un IRS donné. En d'autres termes, l'effet thérapeutique d'un IRS donné est potentialisé de manière inattendue par l'administration d'un antagoniste
25 présynaptique 5-HT_{1A} et d'un agoniste 5-HT_{1A}. Un autre avantage subséquent majeur produit par une composition selon l'invention, concerne la possibilité d'utiliser des doses efficaces en principe actif plus faibles, ce qui permet d'éviter ou de réduire les risques d'apparition des effets
30 secondaires. De plus, cette composition selon l'invention permet d'atteindre l'effet thérapeutique escompté plus rapidement, en éliminant le délai d'apparition de la désensibilisation par l'inhibiteur 5-HT_{1A} présynaptique et en renforçant la transmission sérotoninergique par l'agoniste
35 5-HT_{1A}.

Dans le cadre de l'invention, l'IRS peut être un IRS sélectif de la sérotonine ou mixte.

A titre d'IRS on peut citer :

les IRS sélectifs suivants : la sertraline, la paroxétine, la fluvoxamine, la fluoxétine, le citalopram, la cericlamine, la dapoxétine,

- les IRS mixtes suivants : la venlafaxine, le nefazodone, le
5 milnacipran, le MCI 225 (Mitsubishi Kasei), l'EMD 68843 (Merck KgaA), le clemoprol, le BMS 181101 (Bristol Myers Squibb), le YM 35992 (Yamanouchi), le NS 2389 (NeuroSearch), l'EMD 80084 (Merck KgaA), l'EF 7412 (CEPA/Ecros).

- 10 A titre d'agoniste 5-HT_{1A}, on peut notamment citer les composés suivants : le E 4414 (Esteve), la gepirone, l'ipsapirone, le LY 293284 (Lilly), le AP 521 (Asahi), le AZ 16596 (Asahi), le BMS 184111 (Bristol Myers Squibb), le DDR 203901 (Roche), le DDR 205852 (Yamanouchi), le DDR 208978
15 (Asahi Chemical), le DDR 211278 (Bayer), le DDR 212219 (Lundbeck), le F 12439 (P Fabre), le FCE 23892 (Farmitalia), le L 0068 / F 11440 (P Fabre), le LY 274600 / LY 274601 (Lilly), le LY 301317 (Lilly), le LY 297996 (Lilly), le NAD 299 (Astra), le composé référencé sous le n° 3828 dans la
20 base de données Pharamprojects (Lilly), le composé référencé sous le n° 4040 dans la base de données Pharmaprojects (Lundbeck), le composé référencé sous le n° 4827 dans la base de données Pharmaprojects (Medinnova), le S 14671 (Servier), le S 215521 (Servier), le U 92016A (Upjohn), le WAY 100802
25 (AHP / Wyeth Ayerst), le WY 48723 (Wyeth Ayerst), l'ebalzotan / NAE 086 (Astra), le S 15535 (Servier), l'EMD 67478 (E Merck), l'alnespirone / S 20499 (Servier), le BAYx 3702 (Bayer), le lesopitron (Esteve Boots), la zalospirone, le flesinoxan, la tandospirone, le CP 110330 / CP 119333
30 (Pfizer), le EMD 77697 (E Merck), le LY 315535 (Lilly / Roberts), le OPC 14523 (Otsuka), le composé référencé sous le n° 4375 dans la base de données Pharmaprojects (Solvay), le BIMT 17 / flibanserine (Boehringer Ingelheim), la binospirone, l'EM 56551 (E Merck), l'adatansérine / WY 50324 (AHP /
35 Weyth-Ayerst), le BMS 181101 (Bristol Myers Squibb), l'EMD 68843 (E Merck), le piricapiron, le SR 57746 (Sanofi), la bromerguride, le FG 5865 (Kabi Pharmacia), le GR 103691 (Glaxo Wellcome), le HT 90 B (Chugai) ou, de préférence, la buspirone.

L'agoniste 5-HT_{1A} peut être soit un agoniste 5-HT_{1A} complet, soit un agoniste 5-HT_{1A} partiel, vis-à-vis de l'affinité postsynaptique, comme par exemple la buspirone.

- 5 A titre d'antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} on préfère un antagoniste sélectif des autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques, qui contrôle l'activité neuronale et la libération de sérotonine des neurones sérotoninergiques. Le pindolol, sous forme de (-)pindolol, (+)pindolol ou de racémate, est actuellement l'antagoniste présynaptique le plus sélectif. Le pindolol, sous toutes ses formes, est donc tout particulièrement préféré dans le cadre de la présente invention.
- 15 La fluoxétine est tout particulièrement préférée à titre d'IRS. Le pindolol et la buspirone sont particulièrement préférés, respectivement en tant qu'antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et agoniste 5-HT_{1A}.
- 20 Une composition selon l'invention comprenant ces trois composés est donc particulièrement avantageuse.

- Un autre objet de l'invention consiste en une composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et un
- 25 agoniste 5-HT_{1A}. Cette composition pharmaceutique comprend préférentiellement comme IRS, la fluoxétine, comme antagoniste présynaptique 5-HT_{1A}, le pindolol, et comme agoniste 5-HT_{1A}, la buspirone.

- 30 Une composition selon la présente invention peut être présentée sous toutes formes appropriées à l'administration orale ou parentérale telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspension ou solutions buvables ou injectables, le cas échéant, en association avec des excipients convenables.
- 35 Dans le cadre de la présente invention, les formes orales sont préférées.

Plus particulièrement, ces formes sont dosées pour permettre une administration journalière de :

- 5 à 60 mg d'antagoniste présynaptique 5-HT_{1A},

- 1 à 150 mg d'IRS,
- 5 à 80 mg d'agoniste 5-HT_{1A}.

5

Les doses préférées sont de :

- 5 à 15 mg d'antagoniste présynaptique 5-HT_{1A},
- 5 à 30 mg d'IRS,
- 10 - 20 à 60 mg d'agoniste 5-HT_{1A}.

Une composition selon l'invention permet de réduire la posologie en l'un ou plusieurs des composés qui la constitue d'un facteur de 1 à 5 par rapport à la posologie conventionnelle de chacun de ces composés utilisé seul, et cela, tout en maintenant une efficacité thérapeutique. Un avantage majeur de l'invention réside dans le fait que les doses mises en oeuvre dans le cadre de l'invention se situent en dessous des doses usuelles d'administration en monothérapie. On évite ainsi les effets secondaires liés à chacun des composés constitutifs de la composition selon l'invention.

La composition selon l'invention peut être administrée en une dose journalière unique ou en doses journalières fractionnées. Dans ce dernier cas, la composition selon l'invention peut être administrée en 2 à 4 prises.

Pour l'association particulière fluoxétine + pindolol + buspirone, le facteur de réduction peut varier entre 2 et 5 par rapport à la posologie conventionnelle en chacun de ces composés utilisé seul, cela tout en maintenant une efficacité thérapeutique.

Une composition selon l'invention comprenant un IRS, un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et un agoniste 5-HT_{1A} a fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence un effet synergique inattendu sur le sommeil paradoxal et donc un intérêt certain comme antidépresseur.

Les effets de cette composition ont été analysés sur l'étude du cycle veille-sommeil chez le rat implanté libre, enregistré en période d'éclairement. Cette étude constitue un modèle permettant d'évaluer l'efficacité postsynaptique et la durée d'action des produits antidépresseurs. Selon Borbely A.A. et al., *Brain Mechanisms of Sleep*, D.J. McGinty et al. Raven press, New York, 1985, le processus de sommeil journalier du rat présente de fortes similitudes avec le processus de sommeil de l'homme, voire d'autres mammifères.

PROTOCOLE D'ÉTUDE

Des électroencéphalogrammes (EEG) enregistrés au cours du sommeil sont utilisés pour tester les effets des différents composés administrés, comparatifs ou selon l'invention.

Le cycle veille-sommeil du rat libre est soumis à un rythme circadien régi par les conditions d'éclairement. Dans des conditions très strictes d'enregistrement (cycle lumière-obscurité de 12 heures / 12 heures, température $22 \pm 1^\circ\text{C}$), le cycle veille-sommeil, sous la dépendance de l'"horloge biologique", suit un rythme très régulier, d'un jour à l'autre. Cette stabilité peut se retrouver pour des enregistrements partiels du nycthémère à condition de les effectuer à heures fixes (Depoortere H. et al., *Neuropsychobiology*, **16**, 157-162, 1986).

L'éclairement est maintenu de 7 h à 19 h et l'enregistrement, d'une durée de 6 h, s'effectue entre 11 h et 17 h.

Protocole chirurgical

Les rats mâles Sprague-Dawley de 200 à 220 g sont anesthésiés au méthohexital sodique (75 mg/kg en sous cutané) et mis en contention dans un cadre stéréotaxique. Les points d'incision et de pression sont infiltrés d'une solution à 2% de xylocaïne adrénalinée. Après résection des plans cutanés et musculaires, 6 électrodes constituées par de petites vis

en acier inoxydable (0,9 mm de diamètre) sont mises en place au contact de la dure mère : 2 électrodes (1 par hémisphère) au niveau du cortex sensorimoteur (2 mm en arrière du bregma, 3 mm latéralement à la suture médiane), 2 électrodes au
5 niveau du cortex visuel (2 mm en avant du lambda et 2 mm latéralement) et 2 électrodes au niveau du cortex cérébelleux, électrode de référence (3 mm latéralement au plan médian). Les électrodes sont reliées à un connecteur (Winchester, 7 contacts) par un fil d'argent. Les électrodes
10 et le connecteur sont rendus solidaires à l'os par du ciment dentaire (Svedia Lamell resin cement).

Enregistrement et stockage des données

15 Les rats sont reliés au système d'enregistrement (Grass modèle 79D) par un câble souple muni d'un connecteur tournant (APCL 12 voies, air précision). Le signal est amplifié et filtré (1 à 16 Hz, 48 dB/octave). L'ensemble des signaux EEG est enregistré sur un enregistreur magnétique (Data recorder
20 RTP-802 A, Kyowa). Les signaux EEG sont numérisés (fréquence d'échantillonnage à 70 Hz) sur ordinateur (PC Compaq Deskpro 486/33, programme Axotape, Axon instrument). Le signal EEG digitalisé est calculé selon les paramètres de Hjorth "activité/complexité" par période de 4 secondes sur les 6
25 heures d'enregistrement.

L'analyse du signal EEG des voies sensorimotrices et visuelles par les paramètres de Hjorth permet de caractériser les différents stades du cycle veille-sommeil : éveil, sommeil classique (sommolence + sommeil lent) et le sommeil
30 paradoxal (SP) (Depoortere H. et Granger P., *Methods of Sleep Research*, Kubicki St., Hermann W.M. (Eds.), Stuttgart, Fischer, 37-45, 1985). Un contrôle visuel des tracés est également effectué.

35 Enregistrement

Après 3 semaines de récupération post-opératoire, les rats sont placés dans des cylindres de plexiglas (60 cm de diamètre) avec nourriture et boisson ad libitum. Avant chaque

expérience les rats sont habitués à l'enceinte pendant au minimum 3 jours. Chaque enregistrement dure 6 heures (de 11 h à 17 h) et chaque session expérimentale se compose de

- 3 jours : 1 jour contrôle (véhicule : sérum physiologique + 1
5 goutte de Tween 80), 1 jour "produit" et 1 jour contrôle 24 h après l'administration du "produit".

Les "produits" à étudier ou le véhicule sont administrées par voie intrapéritonéale (i.p.) 15 minutes avant l'enregistrement.

- 10 La durée totale et l'analyse horaire de chaque stade sont évaluées ainsi que la latence d'apparition du SP. L'analyse statistique des résultats est réalisée à partir du test "t" de Student pour séries appariées (Depoortere H. et al., *Neuropsychobiology*, **32**, 214-221, 1995 ; Depoortere H. et al.,
15 *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **51**(4), 571-576, 1995).

L'expérimentation sur les "produits" a été menée en trois volets :

- 20 - en monothérapie (comparatif) :

doses uniques de fluoxétine (1 et 3 mg/kg i.p.), de pindolol (0,1 et 1 mg/kg i.p.) ou de buspirone (0,3 mg/kg i.p.),

- 25 - en bithérapie (comparatif) :

association de 1 mg/kg i.p. de fluoxétine et de 1 mg/kg i.p. de pindolol,

- 30 - en trithérapie (selon l'invention) :

- association de 1 mg/kg i.p. de fluoxétine avec 0,1 mg/kg i.p. de pindolol et 0,3 mg/kg i.p. de buspirone,
- association de 1 mg/kg i.p. de fluoxétine avec 1 mg/kg i.p. de pindolol et 0,3 mg/kg i.p. de buspirone,
- 35 - association de 3 mg/kg i.p. de fluoxétine avec 1 mg/kg i.p. de pindolol et 0,3 mg/kg i.p. de buspirone,

RESULTATS

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau en annexe 1. Ils sont exprimés en variation par rapport aux valeurs contrôles. Pour le calcul de ces variations, chaque rat est son propre témoin.

5 N est le nombre de rats testés, SP % est la variation de la durée totale du SP en % par rapport au contrôle, Lat SP min est la variation du temps de latence en min par rapport au contrôle et Ev. % est la variation de la durée de l'éveil en % par rapport au contrôle.

10 Les figures en annexe 2 et 3 présentent sous forme d'histogrammes, les résultats relatifs au sommeil paradoxal, moyennés sur l'ensemble des rats étudiés, heure par heure durant les 6 premières heures de la session expérimentale décrite précédemment. La durée de SP en ordonnée est exprimée
15 en secondes.

Cette représentation permet tout particulièrement de visualiser la durée d'action, définie ci-après.

On entend ici par "durée d'action" la durée, exprimée en
20 heure, pendant laquelle on observe une diminution statistiquement significative ($p < 0,05$ ou $p < 0,01$, distingués respectivement par * et ** dans les annexes 1 à 3) ou une diminution d'au moins 50% du sommeil paradoxal comparativement aux enregistrements contrôles (administration
25 du véhicule seul).

Les résultats rassemblés dans les annexes 1 à 3 sont commentés ci-après.

30 On observe :

- en monothérapie,

- pour la fluoxétine (1 et 3 mg/kg i.p.), une diminution de
35 la durée du SP respectivement de 14 et 21%, dont la latence d'apparition de la première phase est augmentée respectivement de 6 et 66 minutes. La durée d'action de la fluoxétine s'observe pendant les deux premières heures. La dose de 1mg/kg s'avère peu active,

- pour le pindolol (0,1 et 1 mg/kg i.p.), une réduction de la durée totale du SP respectivement de 13 et 20%. La durée d'action se limite à la première heure après l'injection de 1mg/kg i.p. La dose de 0,1 mg/kg i.p. s'avère peu active.
- 5 - pour la buspirone, aucun effet sur la durée totale du SP et une augmentation de la latence d'apparition de la première phase de 28 minutes. Sa durée d'action est limitée à la première heure,
- 10 - en bithérapie,
- une augmentation des effets antidépresseurs de la fluoxétine est observée mais les effets restent limités et portent surtout sur la latence d'apparition du SP.
- 15 - association de fluoxétine (1 mg/kg i.p.) + pindolol (1 mg/kg i.p.). La durée totale du SP diminue significativement de 20% et la latence d'apparition est retardée de 48 minutes. La durée d'action est limitée à 2 heures,
- 20 - en trithérapie,
- une potentialisation des effets antidépresseurs de la fluoxétine qui dépasse de façon très surprenante les valeurs
- 25 que l'on pouvait attendre au regard des résultats de monothérapie, et ce pour une dose donnée en fluoxétine.
- association de fluoxétine (1 mg/kg i.p.) + buspirone (0,3 mg/kg i.p.) + pindolol (0,1 mg/kg i.p.) : La durée totale de SP diminue significativement de 30% et la latence
- 30 d'apparition est retardée de 66 minutes. La durée d'action est de 2 heures,
- association de fluoxétine (1 mg/kg i.p.) + buspirone (0,3 mg/kg i.p.) + pindolol (1 mg/kg i.p.) : La durée totale de SP diminue significativement de 44 % et la latence d'apparition
- 35 de la première phase de SP est retardée de 122 minutes. La durée d'action est de 3 heures,
- association de fluoxétine (3 mg/kg i.p.) + buspirone (0,3 mg/kg i.p.) + pindolol (1 mg/kg i.p.) : La durée totale de l'éveil augmente de 45% au dépens notamment du SP. La durée

totale du SP diminue significativement de 66% et la latence d'apparition de la première phase de SP est retardée de 200 minutes. La durée d'action atteint 5 heures.

- 5 Les effets de la fluoxétine sont donc à la fois potentialisés en intensité et en durée (augmentation de la durée d'action : jusqu'à 5 heures au lieu de 2 heures en monothérapie et en bithérapie). De plus, aucun phénomène de rebond, c'est-à-dire de récupération ou de compensation de la dette en SP,
10 provoquée par l'administration de la composition, n'apparaît 24 heures après l'injection des produits. Ceci est caractéristique d'une bonne tolérance de l'association.

Ces résultats montrent la puissance d'une composition selon l'invention en tant que nouveau traitement des différentes formes de dépression, par exemple la dépression majeure, dysthymies, psychoses maniacodépressives, etc. On
5 obtient une composition très efficace sur les états de veille-sommeil, et notamment au niveau du SP, une augmentation du délai d'apparition et une réduction de la durée totale de SP. Ces effets vont dans le sens d'un réajustement du sommeil chez les déprimés.

- 10 Le phénomène de synergie permet d'administrer des doses plus faibles d'IRS et évite ainsi les effets secondaires, notamment sur le plan cardiovasculaire, tout en maintenant une efficacité thérapeutique.

- Ce traitement permet, de plus, une amélioration globale
15 de la qualité du sommeil. En effet, l'augmentation de la durée totale de l'éveil, provoquée par l'administration de la composition selon l'invention peut également accentuer le "processus S", (Borbély A.A., *Experimental Brain Research*, Suppl. 8, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1984) réduit
20 chez les dépressifs. De fait, les rythmes lents et la durée du sommeil profond ne sont pas altérés après la phase initiale d'éveil, tandis que le SP continue d'être réduit.

- En outre, le renforcement de la transmission sérotoninergique postsynaptique, responsable notamment de la
25 réduction du sommeil paradoxal, et le blocage des autorécepteurs sérotoninergiques devraient permettre de

réduire le délai d'apparition de l'effet thérapeutique.
L'absence de phénomène de rebond 24 heures après le
traitement, permettrait de s'attendre à une bonne tolérance
et l'absence de tachyphylaxie lors d'un traitement prolongé.

5

D'autres avantages de la composition selon l'invention
peuvent être notés :

- la composition confère une activité anxiolytique notamment
due à la présence d'un agoniste 5-HT_{1A} de type buspirone,
- 10 - la composition permet d'influencer la chronobiologie
notamment par le biais des propriétés antagonistes β -bloquant
de type pindolol.

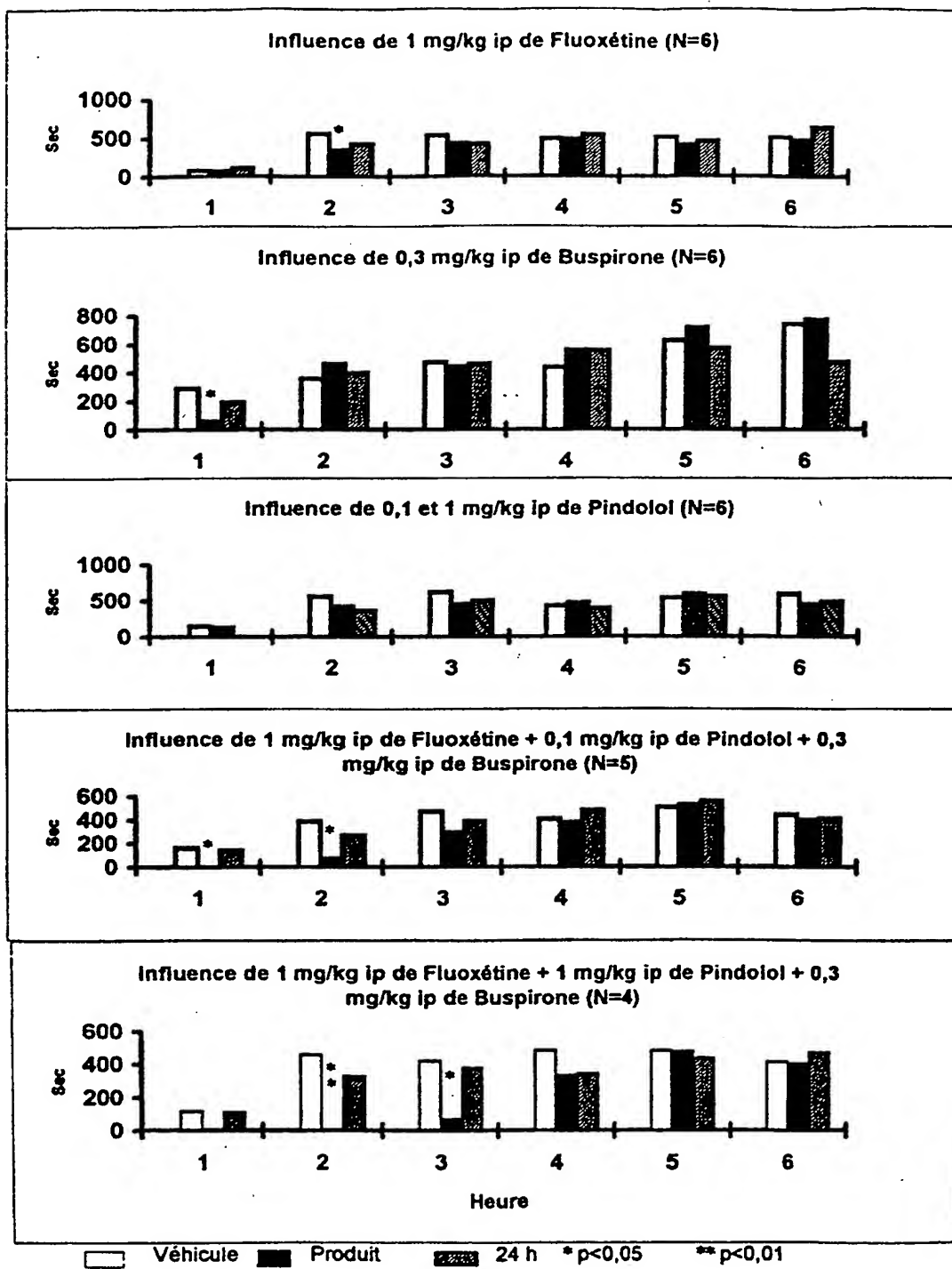
- La composition pharmaceutique selon l'invention peut
- 15 également être mise en oeuvre en vue du traitement de
l'anxiété généralisée, des phobies sociales, des attaques de
panique, des désordres cognitifs, des psychoses, des troubles
du sommeil et des troubles obsessionnels compulsifs.

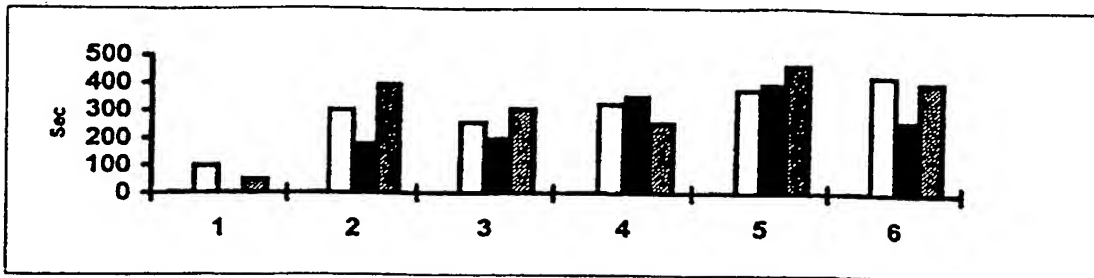
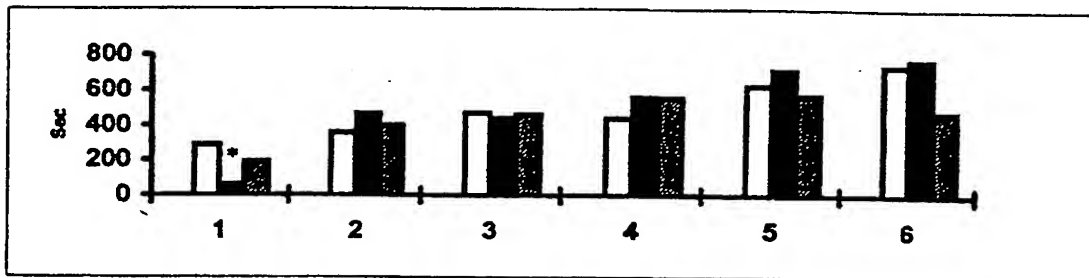
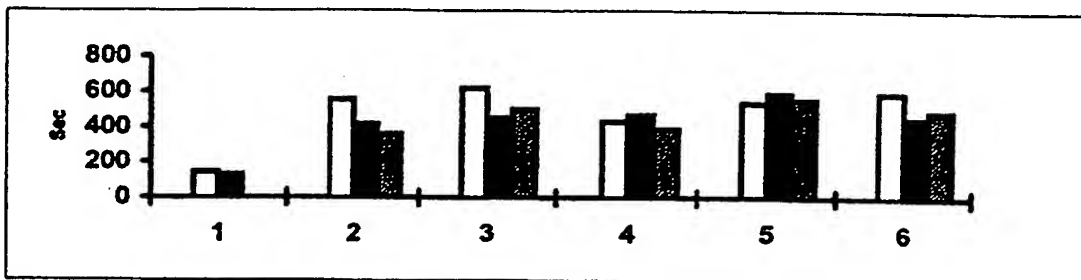
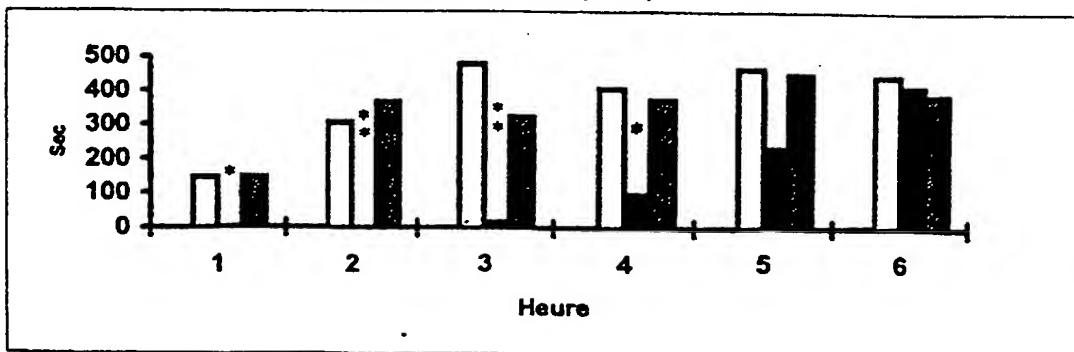
annexe 1

INFLUENCE SUR LES ETATS DE VEILLE-SOMMEIL CHEZ LE RAT IMPLANTE LIBRE EN PERIODE D'ECLAIREMENT

Composé(s)	N	Dose mg/kg i.p.	15 minutes après l'injection			24 heures après l'injection		
			SP %	Lat SP min	Ev. %	SP %	Lat SP min	Ev. %
fluoxétine	6	1	-14*	+6	+9	-3	-9	+5
	5	3	-21	+66*	-6	+5	+11	+2
pindolol	6	0,1	-13	+4	-1	-	-	-
	6	1	-20**	+34*	+1	-	-	-
buspirone	6	0,3	+3	+28*	-2	-9	+5	+13
Fluoxétine + pindolol	5	1	-20**	+48*	+5	-	-	-
fluoxétine + buspirone + pindolol	5	0,3	-30*	+66**	+15**	-5	+3	+2
fluoxétine + buspirone + pindolol	4	0,3	-44*	+122**	+7	-10	-9	+12
fluoxétine + buspirone + pindolol	6	0,3	-66**	+200**	+45**	-9	+6	+16

annexe 2



annexe 3**Influence de 3 mg/kg ip de Fluoxétine (N=5)****Influence de 0,3 mg/kg ip de Buspirone (N=6)****Influence de 0,1 et 1 mg/kg ip de Pindolol (N=6)****Influence de 3 mg/kg ip de Fluoxétine + 1 mg/kg ip de Pindolol + 0,3 mg/kg ip de Buspirone (N=6)**

□ Véhicule ■ Produit ▨ 24 h * p<0,05 ** p<0,01

Revendications

1. Une composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et un agoniste 5-HT_{1A} comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement des différentes formes de dépression.
2. Une composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et un agoniste 5-HT_{1A} comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement de l'anxiété généralisée, des phobies sociales, des attaques de panique, des désordres cognitifs, des psychoses, des troubles du sommeil et des troubles obsessifs compulsifs.
3. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'administration par voie orale.
4. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine est choisi dans le groupe constitué par :
Parmi les IRS sélectifs : la sertraline, la paroxétine, la fluvoxamine, la fluoxétine, le citalopram, la cericlamine, la dapoxétine,
parmi les IRS mixtes : la venlafaxine, le nefazodone, le milnacipran, le MCI 225 (Mitsubishi Kasei), l'EMD 68843 (Merck KgaA), le clemoprol, le BMS 181101 (Bristol Myers Squibb), le YM 35992 (Yamanouchi), le NS 2389 (NeuroSearch), l'EMD 80084 (Merck KgaA), l'EF 7412 (CEPA/Ecros).
5. Une composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine est la fluoxétine.
6. Une composition pharmaceutique selon l'une des

revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} est le pindolol.

7. Une composition pharmaceutique selon l'une des
- 5 revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'agoniste 5-HT_{1A} est choisi parmi : le E 4414 (Esteve), la gepirone, l'ipsapirone, le LY 293284 (Lilly), le AP 521 (Asahi), le AZ 16596 (Asahi), le BMS 184111 (Bristol Myers Squibb), le DDR 203901 (Roche), le DDR 205852 (Yamanouchi), le DDR 208978
- 10 (Asahi Chemical), le DDR 211278 (Bayer), le DDR 212219 (Lundbeck), le F 12439 (P Fabre), le FCE 23892 (Farmitalia), le L 0068 / F 11440 (P Fabre), le LY 274600 / LY 274601 (Lilly), le LY 301317 (Lilly), le LY 297996 (Lilly), le NAD 299 (Astra), le composé référencé sous le n° 3828 dans la
- 15 base de données Pharamprojects (Lilly), le composé référencé sous le n° 4040 dans la base de données Pharamprojects (Lundbeck), le composé référencé sous le n° 4827 dans la base de données Pharamprojects (Medinnova), le S 14671 (Servier), le S 215521 (Servier), le U 92016A (Upjohn), le WAY 100802
- 20 (AHP / Wyeth Ayerst), le WY 48723 (Wyeth Ayerst), l'ebalzotan / NAE 086 (Astra), le S 15535 (Servier), l'EMD 67478 (E Merck), , l'alnespirone / S 20499 (Servier), le BAYx 3702 (Bayer), le lesopitron (Esteve Boots), la zalospirone, le flesinoxan, la tandospirone, le CP 110330 / CP 119333
- 25 (Pfizer), le EMD 77697 (E Merck), le LY 315535 (Lilly / Roberts), le OPC 14523 (Otsuka), le composé référencé sous le n° 4375 dans la base de données Pharamprojects (Solvay), le BIMT 17 / flibanserine (Boehringer Ingelheim), la binospirone, l'EM 56551 (E Merck), l'adatansérine / WY 50324 (AHP /
- 30 Weyth-Ayerst), le BMS 181101 (Bristol Myers Squibb), l'EMD 68843 (E Merck), le piricapiron, le SR 57746 (Sanofi), la bromerguride, le FG 5865 (Kabi Pharmacia), le GR 103691 (Glaxo Wellcome), le HT 90 B (Chugai) ou, de préférence, la buspirone.

35

8. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine est la fluoxétine, l'antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} est le pindolol et l'agoniste 5-HT_{1A} est

la buspirone.

9. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisée en ce qu'elle comprend
5 entre 1 et 150 mg d'inhibiteur de recapture de la sérotonine, entre 5 et 60 mg d'antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et entre 5 et 80 mg d'agoniste 5-HT_{1A}.
- 10 10. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisée en ce qu'elle comprend entre 5 et 30 mg d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine, entre 5 et 15 mg d'antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et entre 20 et 60 mg d'agoniste 5-HT_{1A}.
- 15 11. Une composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et un agoniste 5-HT_{1A}.
- 20 12. Une composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que, l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine est la fluoxétine, l'antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} est le pindolol et l'agoniste 5-HT_{1A} est la buspirone.
- 25 13. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, d'un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et d'un agoniste 5-HT_{1A}.
- 30 14. Utilisation d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, d'un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et d'un agoniste 5-HT_{1A} pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des différentes formes de dépression, comme dépression majeure, dysthymies, psychoses maniacodépressives, etc.
- 35 15. Utilisation d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, d'un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et d'un agoniste 5-HT_{1A} pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'anxiété généralisée, des phobies sociales, des attaques de panique, des désordres cognitifs, des

psychoses, des troubles du sommeil et des troubles obsessionnels compulsifs.

16. Procédé d'obtention d'un médicament antidépresseur
- 5 caractérisé en ce que l'on met en oeuvre simultanément, de manière séparée ou étalée dans le temps un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, un antagoniste présynaptique 5-HT_{1A} et un agoniste 5-HT_{1A}.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 99/01825

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/40 A61K31/135 A61K31/505 //(A61K31/135,31:505)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	<p>PEREZ M ET AL: "Design and synthesis of new potent, silent 5-HT1A antagonists by covalent coupling of aminopropanol derivatives with selective serotonin reuptake inhibitors"</p> <p>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 23, 1 December 1998 (1998-12-01), page 3423-3428 XP004143770</p> <p>see compounds 4a, 7a-c abstract</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 October 1999

Date of mailing of the international search report

09/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intr. National Application No

PC1/FR 99/01825

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NEMEROFF C B: "AUGMENTATION STRATEGIES IN PATIENTS WITH REFRACTORY DEPRESSION" DEPRESSION AND ANXIETY, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 169-181, XP002066941 page 177 page 179	1-16
Y	SCHWEITZER I ET AL: "A REVIEW OF THE USE OF AUGMENTATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION: IMPLICATIONS FOR THE CLINICIAN" AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY, vol. 31, no. 3, 1 June 1997 (1997-06-01), pages 340-352, XP002066942 abstract page 347, column 1 page 348, column 2 see addendum page 350	1-16
Y,P	CADIEUX R. J.: "Practical management of treatment-resistant depression" AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, December 1998 (1998-12), pages 1-6, XP002102288 abstract page 4; table 1	1-16
Y	DEVANE C.L. ET AL: "1998 Guide to psychotropic drug interactions" MBL COMMUNICATIONS, XP002102289 HTTP://MBLCOMMUNICATIONS.COM/PP998_DEVANE.HTLM page 10; table 18 page 14	1-16
Y	& DEVANE CL ET AL: PRIMARY PSYCHIATRY, vol. 5, no. 9, 1998,	
A	EP 0 687 472 A (LILLY CO ELI) 20 December 1995 (1995-12-20) page 14; claims 1,2,4-6,8-10,12,13; example 1	1-16
A	EP 0 792 649 A (LILLY CO ELI) 3 September 1997 (1997-09-03) page 7, line 25-40; claims 1,2,4-6,8,9,11; example 1	1-16
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC/FR 99/01825

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MAJERONI B. A. ET AL: "The pharmacologic treatment of depression" JOURNAL OF THE AMERICAN BOARD OF FAMILY PRACTICE, vol. 11, no. 2, March 1998 (1998-03), pages 127-139, XP002102290 http://www.medscape.com/ABFP/JABFP/1998/v11.n02/fp1102.05.maje/fp1102.05.maje.html abstract; tables 1-3	1-16
X,P	PUZANTIAN, TALIA (1) ET AL: "Does the addition of pindolol accelerate or enhance the response to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants." PHARMACOTHERAPY, February 1999 (1999-02), pages 205-212, XP002118964 page 207, column 1, paragraph 1 page 207, column 2, paragraph 1; table 1	1-16
X,P	REDROBE J.P. ET AL: "Augmentation of antidepressant pharmacotherapy: A preclinical approach using the mouse forced swimming test." CNS SPECTRUMS, (1999) 4/4 (73-81). , XP002118965 page 77 -page 78; tables 3,5	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/01825

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-7, 9-11, 13-16
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See supplementary sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-7, 9-11, 13-16

Claims 1-7, 9-11, 13-16 concern compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely:

- a serotonin uptake inhibitor
- a 5-HT_{1A} presynaptic antagonist
- a 5-HT_{1A} agonist

The claims cover all the compounds having said characteristic or property, whereas the application only provides a support basis as defined by PCT Article 6 and/or a disclosure as defined by PCT Article 5 for only a very limited number of compounds. In the present case, the claims lack support and the application lacks disclosure to such an extent that it is not possible to carry out a significant search on the whole spectrum covered by the claims.

Consequently, the search was carried out only for the parts of claims whereof the subject matter appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, namely the parts concerning the compounds mentioned in Claims 4-8, 12 and based on the general concept underlying the present application.

The definition of compounds in Claims 4, 7 which use alphanumerical codes with reference to certain databases is considered, in the present context, to lead to lack of clarity as defined by PCT Article 6. It is impossible to compare the denominations of unclearly defined compounds which the applicant has chosen with what is disclosed in prior art. The resulting lack of clarity makes an exhaustive and significant search impossible.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1 (e)). The applicant is warned that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC1/FR 99/01825

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0687472 A	20-12-1995	AU 685510 B	22-01-1998
		AU 7742194 A	04-01-1996
		CA 2134038 A,C	17-12-1995
		CN 1113436 A	20-12-1995
		CZ 9402624 A	17-01-1996
		HU 71582 A	28-12-1995
		JP 8003035 A	09-01-1996
		NO 944046 A	18-12-1995
		NZ 264774 A	27-07-1997
		PL 305701 A	27-12-1995
		US 5532250 A	02-07-1996
		US 5552429 A	03-09-1996
		US 5538992 A	23-07-1996
		US 5532268 A	02-07-1996
		US 5532264 A	02-07-1996
		US 5532244 A	02-07-1996
		ZA 9408357 A	24-04-1996
EP 0792649 A	03-09-1997	AU 2058697 A	16-09-1997
		CA 2245871 A	04-09-1997
		WO 9731629 A	04-09-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der de Internationale No
PCI/FR 99/01825

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/40 A61K31/135 A61K31/505 //(A61K31/135,31:505)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y,P	PEREZ M ET AL: "Design and synthesis of new potent, silent 5-HT1A antagonists by covalent coupling of aminopropanol derivatives with selective serotonin reuptake inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 23, 1 décembre 1998 (1998-12-01), page 3423-3428 XP004143770 see compounds 4a, 7a-c abrége --- -/-	1-16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/11/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gonzalez Ramon, N

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der de Internationale No

PC1/FR 99/01825

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents.	no. des revendications visées
Y	NEMEROFF C B: "AUGMENTATION STRATEGIES IN PATIENTS WITH REFRACTORY DEPRESSION" DEPRESSION AND ANXIETY, 1 janvier 1996 (1996-01-01), pages 169-181, XP002066941 page 177 page 179	1-16
Y	SCHWEITZER I ET AL: "A REVIEW OF THE USE OF AUGMENTATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION: IMPLICATIONS FOR THE CLINICIAN" AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY, vol. 31, no. 3, 1 juin 1997 (1997-06-01), pages 340-352, XP002066942 abrégé page 347, colonne 1 page 348, colonne 2 see addendum page 350	1-16
Y,P	CADIEUX R. J.: "Practical management of treatment-resistant depression" AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, décembre 1998 (1998-12), pages 1-6, XP002102288 abrégé page 4; tableau 1	1-16
Y	DEVANE C.L. ET AL: "1998 Guide to psychotropic drug interactions" MBL COMMUNICATIONS, XP002102289 HTTP://MBLCOMMUNICATIONS.COM/PP998_DEVANE.HTLM page 10; tableau 18 page 14	1-16
Y	& DEVANE CL ET AL: PRIMARY PSYCHIATRY, vol. 5, no. 9, 1998,	
A	EP 0 687 472 A (LILLY CO ELI) 20 décembre 1995 (1995-12-20) page 14; revendications 1,2,4-6,8-10,12,13; exemple 1	1-16
A	EP 0 792 649 A (LILLY CO ELI) 3 septembre 1997 (1997-09-03) page 7, ligne 25-40; revendications 1,2,4-6,8,9,11; exemple 1	1-16
	--- -/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der de internationale No
PCI/FR 99/01825

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents.	no. des revendications visées
Y	MAJERONI B. A. ET AL: "The pharmacologic treatment of depression" JOURNAL OF THE AMERICAN BOARD OF FAMILY PRACTICE, vol. 11, no. 2, mars 1998 (1998-03), pages 127-139, XP002102290 http://www.medscape.com/ABFP/JABFP/1998/v11.n02/fp1102.05.maje/fp1102.05.maje.html abrégé; tableaux 1-3	1-16
X,P	PUZANTIAN, TALIA (1) ET AL: "Does the addition of pindolol accelerate or enhance the response to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants." PHARMACOTHERAPY, , février 1999 (1999-02), pages 205-212, XP002118964 page 207, colonne 1, alinéa 1 page 207, colonne 2, alinéa 1; tableau 1	1-16
X,P	REDROBE J.P. ET AL: "Augmentation of antidepressant pharmacotherapy: A preclinical approach using the mouse forced swimming test." CNS SPECTRUMS, (1999) 4/4 (73-81). , XP002118965 page 77 -page 78; tableaux 3,5	1-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

mande internationale n°

PCT/FR 99/ 01825

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} 1-7, 9-11, 13-16 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
Voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/SA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1-7,9-11,13-16

Les revendications 1-7,9-11,13-16 présentes ont trait aux composés définis en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir:

- un inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- un antagoniste présynaptique 5-HT1A
- un agoniste 5-HT1A.

Les revendications couvrent tous les composés présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés mentionnés dans les revendications 4-8,12 et à l'idee générale soulignant la présente demande.

La définition des composés dans les revendications 4,7 en utilisant des codes alphanumériques en référence à certaines bases de données est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Il est impossible de comparer les dénominations des composés obscurément définies que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. de Internationale No

PCI/FR 99/01825

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0687472 A	20-12-1995	AU 685510 B	22-01-1998
		AU 7742194 A	04-01-1996
		CA 2134038 A,C	17-12-1995
		CN 1113436 A	20-12-1995
		CZ 9402624 A	17-01-1996
		HU 71582 A	28-12-1995
		JP 8003035 A	09-01-1996
		NO 944046 A	18-12-1995
		NZ 264774 A	27-07-1997
		PL 305701 A	27-12-1995
		US 5532250 A	02-07-1996
		US 5552429 A	03-09-1996
		US 5538992 A	23-07-1996
		US 5532268 A	02-07-1996
		US 5532264 A	02-07-1996
		US 5532244 A	02-07-1996
		ZA 9408357 A	24-04-1996
EP 0792649 A	03-09-1997	AU 2058697 A	16-09-1997
		CA 2245871 A	04-09-1997
		WO 9731629 A	04-09-1997